

CASE REPORT

ニボルマブ＋イピリムマブ＋プラチナ併用療法施行中、 胸膜癒着術後にサイトカイン放出症候群をきたした肺腺癌の1例

角 俊行^{1,2}・十良澤太門³・鈴木敬仁^{1,2}・越野友太^{1,2}・
池田拓海^{1,2}・渡辺裕樹¹・山田裕一¹・千葉弘文²

Cytokine Releasing Syndrome Following Pleurodesis During Combination Chemo-immunotherapy for Lung Adenocarcinoma

Toshiyuki Sumi^{1,2}; Tamon Jurozawa³; Keito Suzuki^{1,2}; Yuta Koshino^{1,2};
Takumi Ikeda^{1,2}; Hiroki Watanabe¹; Yuichi Yamada¹; Hirofumi Chiba²

¹Department of Respiratory Medicine, Hakodate Goryokaku Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, Hakodate Goryokaku Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Cytokine releasing syndrome (CRS) is one of the most serious immune-related adverse events (irAEs) associated with the combination of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and chemotherapy. Early therapeutic intervention is important to prevent a severe outcome. **Case.** A 72-year-old man underwent surgery for adenocarcinoma of the right lower lobe of the lung. During postoperative follow-up, he developed recurrent pleural dissemination. We treated him with nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy. He had no major adverse events. On day 27, he was admitted to the hospital due to dyspnea caused by pleural effusion. After thoracic drainage, we performed pleurodesis on him on day 35. He had a persistent high fever from day 38; on day 45, he developed an impaired consciousness and multiple organ failure. Because CRS was suspected, we treated him with steroid pulse therapy and tocilizumab, and his symptoms improved. His condition stabilized temporarily, but he eventually died of pneumocystis pneumonia. **Conclusion.** During combination therapy with ICIs and chemotherapy, clinicians should consider the development of serious irAEs, such as CRS, and treat them promptly and manage them appropriately.

(JJLC. 2023;63:971-976)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Cytokine releasing syndrome, Pleurodesis, Nivolumab, Ipilimumab

Corresponding author: Toshiyuki Sumi.

Received July 27, 2023; accepted August 28, 2023.

要旨 — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) と化学療法の併用において、最も重篤な免疫関連有害事象 (immune related adverse event: irAE) の一つにサイトカイン放出症候群 (cytokine releasing syndrome: CRS) がある。CRS は生命を脅かす高炎症病態で発熱や多臓器不全を呈する。重症化を防ぐためにも早期治療介入が重要である。**症例.** 72歳男性。右下葉肺腺癌に対して手術が施行された。術後経過観察中に胸膜播種、癌性胸膜炎で再発したため、ニボルマブ＋イピリムマブ＋化学療法で治療を開始した。

大きな有害事象はなく経過したが、day 27 に胸水貯留による呼吸困難のため入院した。胸腔ドレナージ後、day 35 に胸膜癒着術を施行した。Day 38 より高熱が持続し、day 45 に意識障害と多臓器不全を呈した。CRS が疑われたため、ステロイドパルス、トシリズマブで治療し症状は改善した。一時病態は安定したが、ニューモシスチス肺炎で死亡した。**結論.** ICI と化学療法の併用療法中は、CRS のような重篤な irAE の発症に対する留意と、迅速な対応と適切なマネージメントが必要である。

索引用語 — 肺腺癌、サイトカイン放出症候群、胸膜癒

¹函館五稜郭病院呼吸器内科；²札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科；³函館五稜郭病院循環器内科。

論文責任者：角 俊行。

受付日：2023年7月27日，採択日：2023年8月28日。

着術, ニボルマブ, イピリムマブ

背景

免疫関連有害事象 (immune related adverse event ; irAE) の病型は多彩であり対象臓器は全身にわたる. 抗 Programmed cell Death-1 (PD-1) 抗体と抗 Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 (CTLA-4) 抗体の併用療法を使用するにあたり重要な irAE の一つにサイトカイン放出症候群 (cytokine releasing syndrome ; CRS) がある. CRS は最も重篤な有害事象の一つでありキメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞輸注療法や共刺激分子に対するアゴニスト抗体薬療法に加え免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor ; ICI) 免疫療法も CRS の原因となりうる.¹

irAE による CRS の出現頻度は 0.14~4.6% と報告により差があるが,^{2,3} 発症した場合は生命を脅かす高炎症病態である.⁴ CRS は T 細胞, マクロファージや内皮細胞などの非免疫細胞の活性化により interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α や interleukin (IL)-6 が全身に放出され発熱や多臓器不全を呈する病態であり,⁵ 重症化を防ぐためにも早期治療介入が重要である. 我々は, ニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ併用療法中に CRS を発症した患者に intensive-care unit (ICU) で集中治療管理を行った.

症例

症例 : 72 歳 男性.

主訴 : 食欲不振, 呼吸困難.

既往歴 : 逆流性食道炎, 高血圧, 糖尿病, 尿管結石.

喫煙歴 : 10 本/日 \times 48 年.

現病歴 : 右下葉 S⁶ の肺腺癌に対して X 年 4 月下旬に右肺下葉切除術およびリンパ節郭清を施行された. 術後病期は, pT2a, pN1, cM0 pStage IIB (E0, ly1, v0, p11, br+, pa+, pR1) であり, 手術検体より KRAS G12D/S, PD-L1 TPS <1% が判明した. 患者の希望により術後化学療法は行わずに経過観察していたが, 6 月下旬に胸部造影 CT で右胸水と胸膜面肥厚を認めた. 胸水細胞診で悪性細胞を検出し, 胸膜播種, 癌性胸膜炎と診断された (Figure 1A). 7 月上旬 (day 1) よりイピリムマブ+ニボルマブ+カルボプラチン+ペメトレキセドを開始された. Grade 3 の好中球減少があったが, その他の有害事象は認めず, day 22 にニボルマブ+カルボプラチン+ペメトレキセドが投与された. その後, 食欲不振と呼吸困難が出現し day 27 に救急搬送され精査加療目的に入院

した.

治療経過 : 胸部 X 線で右胸水貯留を認めた (Figure 1B). 胸腔穿刺の結果, 細菌培養は陰性であり, 細胞診で悪性細胞と共にリンパ球が増加していたため, 癌性胸膜炎に ICI による反応性の胸水貯留が合併したと診断し, 胸腔ドレナージおよびプレドニゾロンで治療し胸水は減少した. Day 35 に胸腔内に滅菌調整タルクを注入し, day 37 にプレドニゾロンは 10 mg に減量し, 胸腔ドレーンを抜去した. Day 38 に 38°C の発熱を認めた. 血液培養は陰性であったが, エンピリックに抗菌薬治療を開始した. しかし, day 45 に突如, 意識障害とショック症状が出現した. ICU に入室し, 人工呼吸管理とカテコラミンの持続静注を開始した. 臨床経過を Figure 2 に, Day 45 までの血液検査結果を Table 1 に示す.

ICU 入室時には腎機能障害, 肝機能障害, 意識障害の多臓器不全を認めた (Figure 3). 経過および多臓器不全から CRS が強く疑われたため, ステロイドパルス療法を開始した. 多臓器不全に対しては各診療科へコンサルトし, 昇圧薬の持続投与, 持続血液濾過透析 (continuous hemodialysis and filtration ; CHDF) を開始した. Day 47 (ICU day 3) に day 45 の血液検査における IL-6 の異常高値が判明した. 依然として昇圧薬や CHDF を要する病態だったため, CRS に対してトシリズマブ (8 mg/kg, 1 日 2 回) を投与した. 翌日には昇圧薬を終了できたため, メチルプレドニゾロンの減量を開始した. 血小板数の上昇, 各臓器不全の改善傾向を認め, day 52 (ICU day 8) に人工呼吸器から離脱し, 尿量が回復したため day 53 (ICU day 9) に血液透析を終了した.

その後病態は安定していたが, day 63 に再度呼吸困難が出現した. 胸部 CT で両肺にびまん性すりガラス陰影を認めた (Figure 4). β -D-グルカン高値 (131 pg/ml) かつ喀痰の *Pneumocystis jirovecii* PCR 陽性の所見から, ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia ; PCP) と診断した. Day 64 よりプレドニゾロン 60 mg/日へ増量し, 高度な腎機能障害の遷延があったためアトバコンで治療した. しかしながら, day 74 より呼吸不全が進行し, day 84 に死亡した.

考察

本例は, ニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ併用療法施行中に CRS をきたした. ステロイドパルス治療, トシリズマブにより CRS は改善し得たが, その後 PCP を発症し呼吸不全で死亡した.

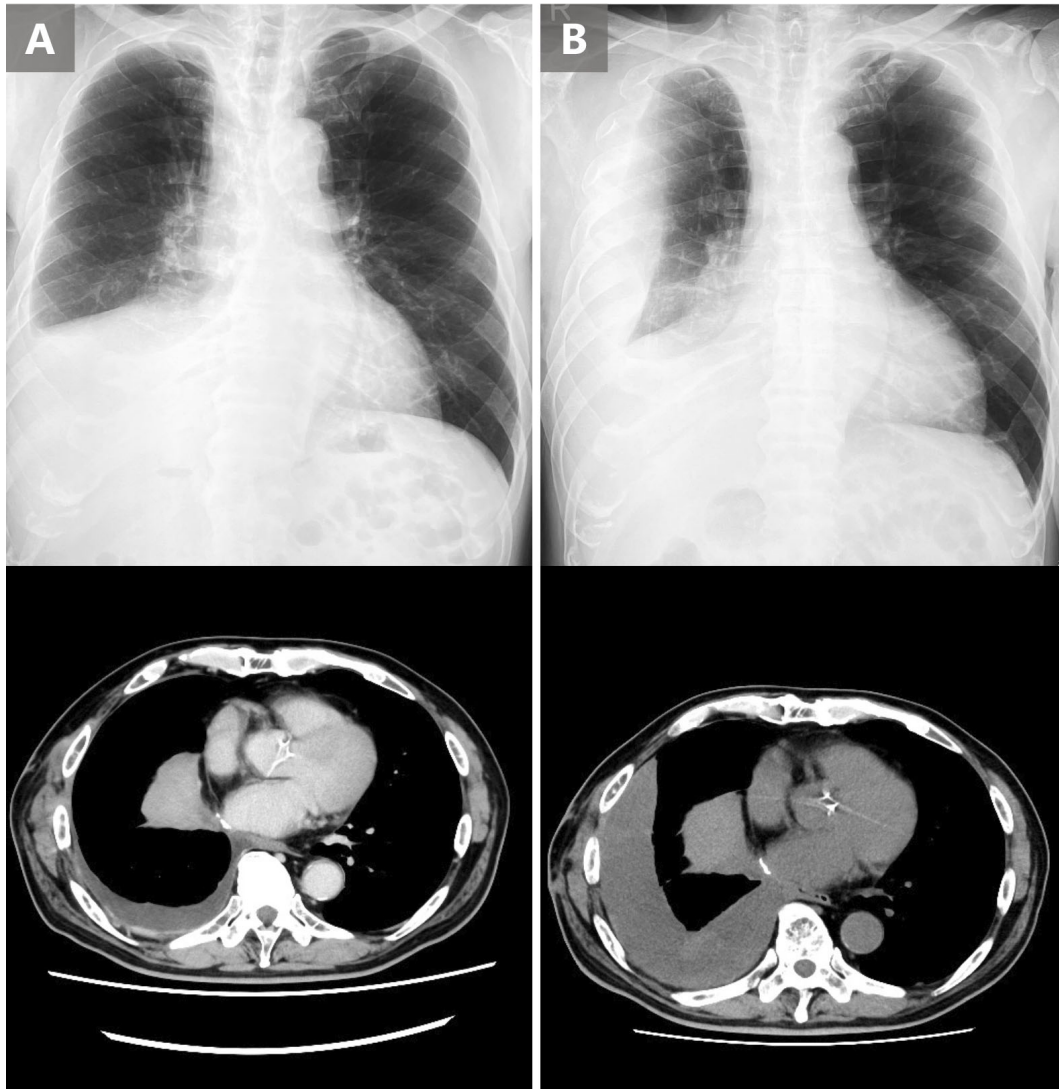


Figure 1. Chest X-ray and computed tomography (CT) findings. **(A)** Before treatment with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy, chest CT shows right pleural effusion and thickening of the right pleura. **(B)** On admission, chest CT shows increased right pleural effusion.

CRSは、血中に炎症性サイトカインなどが放出され、38度以上の発熱と悪心、倦怠感、頭痛、頻脈、血圧変動などの様々な全身症状を呈する。irAEによるCRSの臨床的特徴として、最も頻度の高い初発症状は発熱であり、高熱出現後1~3日の経過で血圧低下や呼吸不全を呈する。ICI開始後CRS出現までの日数は9~11日で、CRSの持続期間は15日である。^{2,4} CRSの診断基準に、①3日以上持続する発熱、②2種類以上のバイオマーカーの上昇(各種サイトカイン、CRP、フェリチン)、③血圧低下または低酸素血症あるいは意識障害などの神経学的異常のうちどれか一つ以上、があるが、⁶ 各所見は非特異的であり、血清サイトカイン値は即時に結果は得られない。また臨床的にCRSと敗血症をはじめとする高炎症病態

の区別するのは困難である。更にirAEによるCRSと敗血症が合併することもあり、⁵ 感染症の可能性も十分考慮する必要がある。CRSではIL-6の高値が認められ、その病態において重要な役割を担っている。IL-6はCRSの際に単球系細胞より供給され、血管漏出、補体の活性化、播種性血管内凝固など、重症CRSの特徴的な症状を引き起こす。⁷ 重症CRS例では、高フェリチン血症、遷延性の血球減少、凝固異常、肝機能異常を特徴とするマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome; MAS)の特徴を伴うことがある。⁷ 本例においては、CRS発症前の発熱の持続、発症時にフェリチン高値、肝機能障害、血小板減少を認めていた。これらのデータはCRS治療を開始する手助けになりうる。本例は

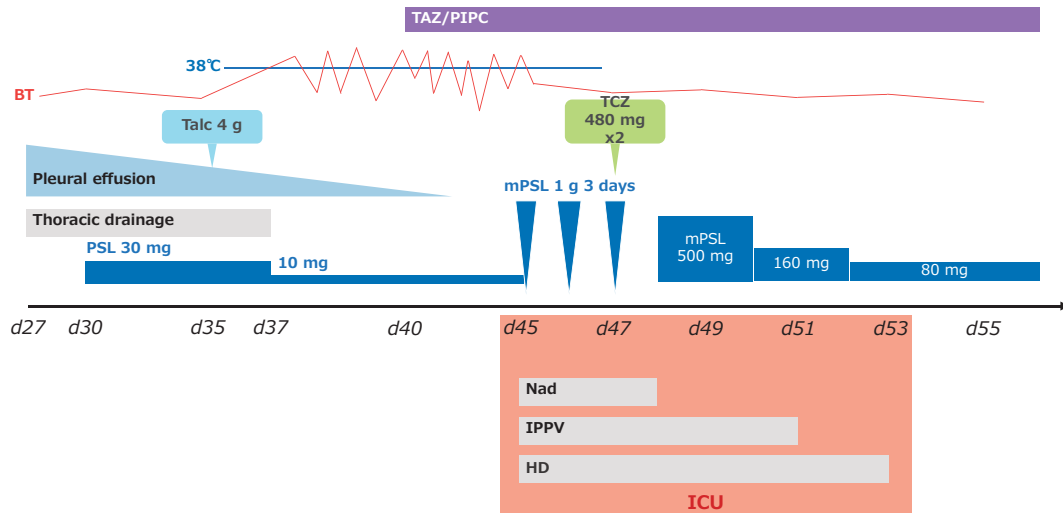


Figure 2. Therapeutic course before and after the onset of cytokine releasing syndrome on day 45. TAZ/PIPC, tazobactam/piperacillin; BT, body temperature; TCZ, tocilizumab; PSL, prednisolone; mPSL, methylprednisolone; d, day; Nad, noradrenaline; IPPV, invasive positive pressure ventilation; HD, hemodialysis; ICU, intensive-care unit.

Table 1. Results of Laboratory Examinations Before the Onset of Cytokine Releasing Syndrome

	day 38	day 40	day 43	day 45
WBC ($/\mu\text{l}$)	4900	4300	4200	16500
Neutro (%)	54	28	53	94
Lymph (%)	22	50	23	2.1
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	324	328	340	347
Hb (mg/dl)	9.6	9.7	9.9	10.3
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	5.0	9.0	15.5	9.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.2	0.2	0.2	1.2
AST (U/l)	17	20	18	151
ALT (U/l)	21	28	33	113
ALP (IFCC) (U/l)	82	73	82	91
LDH (IFCC) (U/l)	169	175	167	712
γ -GTP (U/l)	65	63	62	104
CK (U/l)	22	26	22	77
BUN (mg/dl)	10.4	12.3	12.6	40.9
Cr mg/dl	0.76	0.67	0.81	3.77
Na (mEq/l)	141	141	140	139
Cl (mEq/l)	104	104	102	103
K (mEq/l)	3.3	3.4	3.8	5.3
CRP (mg/dl)	0.83	3.85	4.34	16.10
Ferritin (ng/ml) [39.4-340]	628	582	524	5480
IL-6 (pg/ml) [≤ 7.0]	20.8	42.9	74.5	1740

感染症を想定し抗菌薬治療を開始していたが、ステロイド増量は行っていなかった。ICIによる反応性胸水に対するプレドニゾロンを10 mgに減量した後に発熱したため、反応性胸水貯留はCRSの初期症状であった可能性も考えられた。CRSに対して早期にステロイド増量などの適切な治療介入がなされれば、長期的なステロイド曝

露が回避され、その後の日和見感染症による死亡という転帰を改善し得たかもしれない。本例はCRSに対する治療開始時点でPCPへの発症予防対策がなされていなかった。CRS治療においてもPCP発症に対する抗菌薬予防投与が必須と考える。

NCCNガイドラインでは、血圧低下や低酸素血症を併

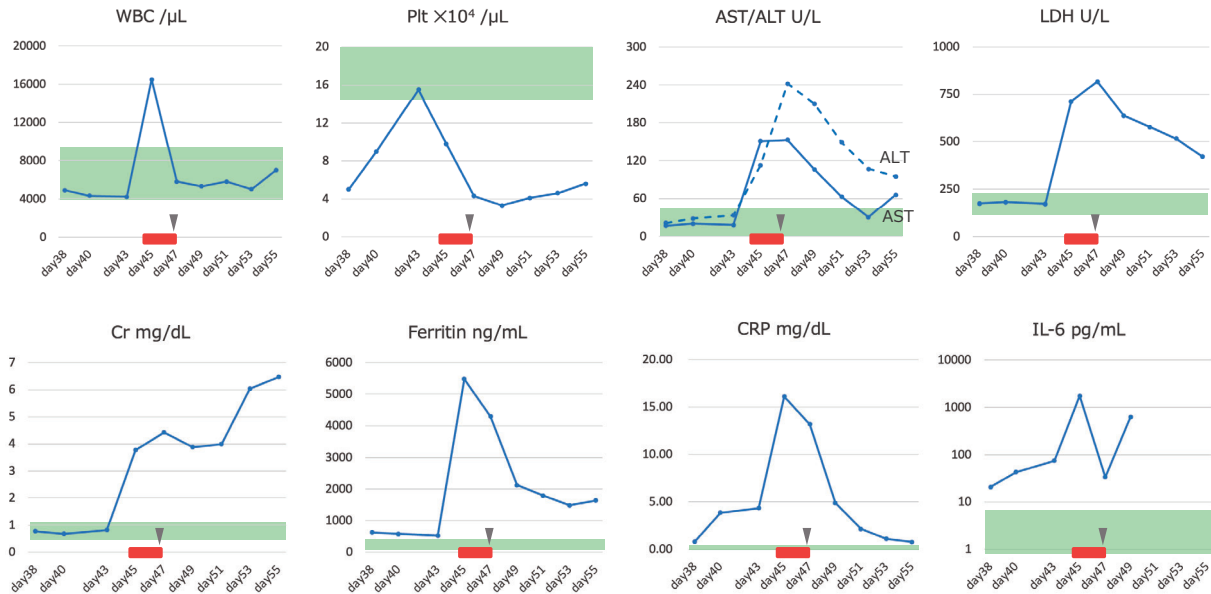


Figure 3. White blood cell (WBC), platelet (Plt), aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine (Cr), Ferritin, C reactive protein (CRP), and interleukin (IL)-6 values during the disease course. Normal ranges are indicated in green. Treatment with methylprednisolone pulse is indicated in red. Treatment with tocilizumab is indicated by gray arrowheads.



Figure 4. Chest computed tomography findings on day 63. Diffuse ground-glass opacities extending into both lungs with thickening of the interlobular septal wall.

発する grade 2 以上の CRS において抗 IL-6 抗体トシリズマブやステロイド治療が推奨されており、本例のような人工呼吸管理を要する grade 4 の難治例にはトシリズマブに加え、メチルプレドニゾン 1 g/日を考慮する。⁸ トシリズマブが奏効した患者では、発熱と低血圧が数時間以内に消失することが多く、昇圧薬やその他の支持療法の中止が早くなる。⁹ トシリズマブは irAE による CRS に対して保険適用はないが、個々の症例の病態に応じて適切に使用する必要がある。本例においてもステロイドパルス治療 2 日目の時点で血圧低下に改善がなかったため、3 日目にトシリズマブの投与を行った。

ニボルマブ+イピリマブ+プラチナ併用療法の国際共同 Phase 3 試験である CheckMate 9LA で CRS の頻度は報告されていないが、類似病態である infusion related reaction は grade 3 : 0.3%, grade 4 : 0.3% と稀な有害事象である。¹⁰ 一方で、本邦の臨床研究 (JCOG2007) ではニボルマブ+イピリマブ+プラチナ併用療法群で 148 名中 11 名 (7.4%) の治療関連死亡を認め、臨床試験は早期中止された。11 例の死亡例のうち 3 例の死亡原因が CRS (2.0%) であり、いずれも発症から 3 日以内に死亡するという急激な転帰を辿っている。¹¹ 国際共同試験と国内臨床試験での重篤な有害事象の発症の乖離について明確な理由は判明していない。JCOG2007 においては、治療開始前の白血球数 ($>8,600/\mu\text{l}$) や好中球リンパ球比 (>5) がリスク因子として挙げられている。¹¹ また、irAE による重篤な CRS と関連する臨床指標として、薬剤投与から発熱までの期間が長いこと (中央値 25 日) や、血小板数が減少すること、尿素窒素値が高いことなどが挙げられているが、² リスク因子については未だ不明な点が多く、今後の詳細な検証が必要である。

放射線治療や COVID-19 ワクチン接種といった他の要因が、ICI 免疫療法を受けている患者の CRS 発症の引き金となることが近年報告されている。^{12,13} 本例では、タルク投与から発熱、CRS 発症に密接な時間的関連があり、CRS 発症の原因の一つと考えられる。タルクは胸膜中皮細胞を傷害し、炎症性サイトカイン [transforming growth factor (TGF)- β , TNF- α , IL-1, IL-8 など] が集

積する。¹⁴ タルク投与でCRSを発症した報告はないが、本例のようにICI治療中においては胸腔内に生じた炎症性サイトカインを契機にCRSが惹起される可能性が考えられた。タルク投与後にニボルマブを開始し、12日後に致死性の肺傷害を発症した報告もあり、ICI投与前後におけるタルクの使用には留意が必要である。¹⁵ 本例は、悪性胸水にICIによる反応性胸水貯留が合併した病態と判断し再貯留抑制のためにタルクを投与したが、免疫反応が推察される場合はステロイド治療のみで経過観察するべきかもしれない。

我々は、ニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ併用療法中に胸膜癒着術後に発症したCRSを集中治療管理により改善し得た。ICI免疫療法の使用頻度が増えるに従いCRSは頻度が増加すると考えられる。ICI免疫療法による長期奏効という利点を最大限享受できるよう、有害事象への迅速な対応と適切なマネージメントが必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：角 俊行 [日当・講演料] 小野薬品工業株式会社，アストラゼネカ株式会社

REFERENCES

- Ceschi A, Noseda R, Palin K, Verhamme K. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: analysis of WHO global pharmacovigilance database. *Front Pharmacol*. 2020;11:557.
- Tay SH, Toh MMX, Thian YL, Vellayappan BA, Fairhurst AM, Chan YH, et al. Cytokine release syndrome in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a case series of 25 patients and review of the literature. *Front Immunol*. 2022;13:807050.
- Athale J, Busch LM, O'Grady NP. Cytokine Release Syndrome and Sepsis: Analogous Clinical Syndromes with Distinct Causes and Challenges in Management. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:735-748.
- Liu LL, Skribek M, Harmenberg U, Gerling M. Systemic inflammatory syndromes as life-threatening side effects of immune checkpoint inhibitors: case report and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2023;11:e005841.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273.
- García Roche A, Díaz Lagares C, Élez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2019;43:480-488.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56.
- https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/supportive_care/japanese/immunotherapy.pdf
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124:188-195.
- Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo M, Bennouna J, Schenker M, Cheng Y, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-year clinical update and outcomes in patients with brain metastases or select somatic mutations. *J Thorac Oncol*. 2023;18:204-222.
- https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0428/20230428.pdf
- Barker CA, Kim SK, Budhu S, Matsoukas K, Daniyan AF, D'Angelo SP. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2018;6:1.
- Sumi T, Koshino Y, Michimata H, Nagayama D, Watanabe H, Yamada Y, et al. Cytokine release syndrome in a patient with non-small cell lung cancer on ipilimumab and nivolumab maintenance therapy after vaccination with the mRNA-1273 vaccine: a case report. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11:1973-1976.
- Acencio MM, Vargas FS, Marchi E, Carnevale GG, Teixeira LR, Antonangelo L, et al. Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis. *Lung*. 2007;185:343-348.
- Sakata S, Matsuoka Y, Kawahara K, Kakiuchi Y, Takaki A, Hirose A, et al. Severe interstitial pneumonia associated with anti-PD-1 immune checkpoint antibody after talc slurry pleurodesis. *Respir Investig*. 2018;56:195-198.